

Année 1954

424
N°

T H E S E

pour le Doctorat en Médecine .

(Diplôme d'Etat)

-o-o-

p a r

V A N D E R B E K E N

Pierre André Victor Charles

Né le 22 Mai 1927 à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le :

--:--:--:--:--:--:--:--

Titre :

UN NOUVEL ANTIBIOTIQUE

PROCHE DE L'AUREOMYCINE ET DE LA TERRAMYCINE :

LA TETRACYCLINE

-o-

Président :

M. le Professeur Henri BENARD

1954

PROBATION DEPT.

STATE OF NEW YORK

IN SENATE

January 1, 1901

REPORT

OF THE COMMISSIONER

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : VAN DER BEKEN.

Prénom : Pierre André Victor Charles

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

VAN DER BEKEN , Pierre
Un nouvel antibiotique
proche de l'auréomyci-
ne et de la terramyci-
ne : la tétracycline.
PARIS Dact. In 4° 27p
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

2

VAN DER BEKEN , Pierre
Un nouvel antibiotique
proche de l'auréomyci-
ne et de la terramyci-
ne : la tétracycline.
PARIS Dact. In 4° 27p
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

3

VAN DER BEKEN , Pierre
Un nouvel antibiotique
proche de l'auréomyci-
ne et de la terramyci-
ne : la tétracycline.
PARIS Dact. In 4° 27p
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

4

VAN DER BEKEN , Pierre
Un nouvel antibiotique
proche de l'auréomyci-
ne et de la terramyci-
ne : la tétracycline.
PARIS Dact. In 4° 27p
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

VERBODEN TOEGANG

VERBODEN TOEGANG

VERBODEN TOEGANG

VERBODEN TOEGANG

VERBODEN TOEGANG

VERBODEN TOEGANG

VERBODEN TOEGANG

VERBODEN TOEGANG

VERBODEN TOEGANG

VERBODEN TOEGANG



Année 1954

No

T H E S E

pour le Doctorat en Médecine .

(Diplôme d'Etat)

—○—○—

p a r

VAN DER BEKEN

Pierre André Victor Charles

Né le 22 Mai 1927 à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le :

— • — • — • — • — • — • — • — • — • —

Titre :

UN NOUVEL ANTIBIOTIQUE

PROCHE DE L'AUREOMYCINE ET DE LA TERRAMYCINE :

LA TETRACYCLINE

-0-

Président :

M. le Professeur Henri BENARD

1891

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudoin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudoin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Gbugerot (H), Guillain, Harvier, Laubry, Lemaître, Lemierre, Lhermitte Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Olivier, Ombredanne, Sannié, Sézary, Tenon.

DOYEN Léon BINET, Membre de l'Institut

ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports.....	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	PCOLONOVSKI (M.)
(Hôtel-Dieu	BROCQ (P.)
Cliniques chirurgicales ... (Broussais	D'ALLAINES
(Salpêtrière.....	MONDOR (H.)
(Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGCS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux ...	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
(Hôtel-Dieu.....	BENARD (H.)
(Bichat	LAROCHE (G.)
Cliniques médicales (Cochin	MOOREAU (R.)
(Broussais	DE GENNES

Clinique médicale d'hydro-climatologie	
thérapeutique.....	JUSTIN-BESANCON. (L.)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR-VALLERY-RADOT. (L.)
	(Tarnier..... LANTUEJOUL. (P.)
Clinique obstétricales....	(Baudelocque.. LEVY-SOLAL. (E.)
	(Port-Royal... LACOMME. (M.)
Clinique ophtalmologique.....	VELTER. (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	AUBIN. (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes	
alimentaires (chaire à titre personnel).	RICHET. (C.)
Clinique psychiatrique infantile.....	HEUYER. (C.)
Clinique rhumatologique.....	COSTE. (F.)
Clinique stomatologique.....	DECHAUME. (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SENEQUE. (J.)
Clinique thérapeutique médicale.....	CHABROL.
Clinique urologique.....	FEY. (B.)
Embryologie.....	GIROUD. (A.)
Génétique.....	LAMY. (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MOUQUIN. (M.)
Histologie.....	CHIMPY. (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance.	CATHALA. (J.)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON. (C.)
Médecine du travail.....	DESCILLE. (H.)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE. (R.)
Parasitologie et histoire naturelle	
médicale.....	GALLIARD. (H.)
Pathologie chirurgicale.....	MENEGLAUX. (G.)
Pathologie exotique.....	LAVIER. (G.)
Pathologie expérimentale et comparée....	LENEGRE. (J.)
Pathologie médicale.....	BARIETY. (M.)
Pathologie et thérapeutiques générales..	DE GENNES. (L.)
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD. (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre	
personnel).....	DOGNON. (A.)
Physiologie.....	RIFET. (L.)
Physique médicale.....	STROHL. (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ. (H.)
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET. (P.)
Thérapeutique.....	TURPIN. (R.)

II.-PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRE DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie.....	(DEBEYRE. (J.)
	(DELMAS. (A.)
Anatomie pathologique.....	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P.) Pr.s.ch.
	(BUSSER. (F.)

Bactériologie.....	(F. SQUELLE. (R.) (NEVOT. (A.)
Biologie médicale.....	BOURLIERE. (F.) (SETTORI. (J) Pr.s.ch.
Chimie médicale.....	(JAYLE. (M.F.) Pr.s;ch. (SCHAPIRA. (G.)
Dermato-syphlographie.....	N.... (DESCLAUX. (P.)
Histologie.....	(BULLIARD (H) Pr.s.ch. (COUJARD. (R.)
Hydrologie.....	DEBRAY. (C.)
Hygiène.....	(BOYER (DEPARIS (M.)
Médecine légale.....	(DEROBERT. (L.) (GAULTIER. (M.)
Neuro-chirurgie.....	N....
Neurologie.....	SEZE. (S.de) (GRASSET. (J.) (LEPAGE. (F.)
Obstétrique.....	(MAYER. (M.) (MERGER. (R.) (RAVINA. (J.) (VARANGOT. (J.)
Ophtalmologie.....	(OFFRET. (G.) (DESVIGNES. (P.)
Oto-rhino-laryngologie.....	(HALPHEN. (E) Pr.s. ch. (MADURO. (R.)
Parasitologie.....	(BRUMPT. (L.)
Parasitologie coloniale.....	(CHLBAUD.
	(ABOULKER. (P.) (BLUMANN. (J.) (GOSSET. (J.)
Pathologie chirurgicale.....	(HUGUIER. (J) (LAURENCE. (G.) (LEGER. (L.) (OLIVIER. (CI.) (PADOVANI. (P.)
	(POILLEUX. (M.)
Pathologie chirurgicale.....	(ROUX. (M.) (RUDLER. (J.C.) (VERNE. (J.M.)
Pathologie expérimentale.....	MERKLEN. (P.)

	(BERNARD. (J.)
	(BOUDIN. (G.)
	(CASTAIGNE. (P.)
	(CONTE. (M.)
	(DECOURT. (J.)
	(DOMART. (A.)
	(DREYFUS. (Gilbert)
	(FAUVERT. (R.)
Pathologie médicale.....	(HAMBURGER. (J.)
	(KOURILSKY. (R.)
	(MILLIEZ. (P.)
	(PERRAULT. (M.)
	(RALBERT. (P.)
	(THIEFFRY. (St.)
	(TURIAF. (J.)
	(N....
	(N....
	(N....
Pédiatrie.....	(LAPLANE. (R.)
	(MARIE. (J.)
Pharmacologie.....	(LEVY. (Melle J.) Pr.s.ch.
	(CHEYMOL. (J.H.) Pr.s.ch.
Physiologie.....	(BARGETON. (D.) Pr.s.ch.
	(PARROT. (J.L.)
Physique médicale.....	(DJOURNO. (L.)
	(GOUGEROT. (L.)
Psychiatrie.....	BARUK. (H.)
Psychiatrie infantile.....	MICHAUX. (L.)
Stomatologie.....	CHAPUT. (Mme A.)
Thérapeutique.....	PERRAULT.
	chargé de l'enseignement
Urologie.....	KUSS. (R.)

III-PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BRINDEAU. (A.) (Obstétrique), GATELLIER. (J.) (Clinique chirurgicale), LE LORRIER. (V.) (Obstétrique), LAUDESC. L. (R.) (Obstétrique).

IV- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

Clinique chirurgicale..... (AMELINE. (A.)
(PATEL. (J.)
(SICARD. (A.)

Clinique médicale..... (BOULIN. (R.)
(BROUET. (G.)
(CALCHERA. (R.)
(GARCIN. (J.)
(HAGUENAN. (M.)
(MARCHEL. (G.)
(SOULIE. (E.)

Clinique obstétricale..... (DIGONNET. (L.)
(EGALLE. (G.)

Clinique ophtalmologique..... RENART. (G.)

Clinique urologique..... COUVELAIRE. (R.)

MM.

Secrétaire de la Faculté..... MOREL. (J.)
Secrétaire-adjoint..... Melle CHANTREUIL (G.)

Conservateur..... Docteur HAHN. (A.)
Bibliothécaires..... M. DOULAN. (G.), Melles DUMITRE. (P.)
GOICHON. (A-M.), LE NOIR. (G.), METIN. (F.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Henri BENARD

Professeur de Clinique Medicale

à

la Faculté de Medecine de Paris

Qui m'a fait le grand honneur
de bien vouloir accepter la
présidence de cette thèse.

A ma famille

A mes amis

INTRODUCTION

La tétracycline a été présentée aux lecteurs français par une récente étude de A. RAVINA, intitulée : un afflux d'antibiotiques nouveaux.

En effet, dans un même symposium paru dans le dernier numéro de 1953 du périodique américain : Antibiotics and Chemiotherapy, étaient simultanément présentées : la tétracycline, la carbomycine connue sous le terme commercial de magnamycine, l'amphomycine, la griscomycine, l'hygromycine, la streptogramine, l'ascosine, l'acide aureolique, enfin pour être complet on y annonçait également la naissance de la fumagilline, l'albomycine, la crémomycine, la fuscomycine, l'orientomycine, la podomycine et la flavicidine, l'auteur faisant remarquer que peu de renseignements avaient jusqu'alors filtré de l'expérimentation poursuivie dans le monde soviétique.

Il est évident que la multiplication des antibiotiques risque de jeter sur ces corps un certain scepticisme qui, pour les antibiotiques déjà historiques: pénicilline et streptomycine, semble d'ailleurs parfois partagé par les germes pathogènes.

La pénicilline fut accueillie avec l'enthousiasme dont on se souvient .

Il en fut de même pour la streptomycine, et son action sur le B.K. , l'avenir ne devait pas démentir les premières promesses faites par ces deux corps.

Depuis , parmi les multiples antibiotiques étudiés, n'ont guère été retenus que trois à quatre et en particulier la chloromycétine pour son action sur les infections eberthiennes, la terramycine, l'auroéomycine.

Précisément, ces deux derniers antibiotiques paraissent particulièrement actifs dans des cas où les autres préparations ne sont pas indiquées ou peu efficaces.

Malheureusement, on leur reproche leur toxicité et tous les cliniciens connaissent les accidents d'intolérance à dose efficace, et de surinfection à dose moindre, en général bénins, fréquemment pénibles, et parfois graves qui en compliquent l'administration et y font même parfois renoncer.

Or la tétracycline est chimiquement, bactériologiquement, pharmacologiquement très proche de l'auréomycine et de la terramycine, mais elle paraît plus stable et moins toxique. Ce sont là deux arguments valables pour que l'on en poursuive l'expérimentation in vitro sur l'animal et en clinique humaine.

La tétracycline commercialisée aux U.S.A. sous le nom d'achromycine est surtout voisine de l'auréomycine. Celle-ci répond au nom scientifique de chlortétracycline, elle fut isolée, on s'en souvient, par Duggar en 1943 à partir du streptomyces auréofaciens. Son pouvoir bactériostatique touche un très large éventail de bactéries, de plus elle est efficace sur un grand nombre de Rickettsias et de virus. C'était donc un antibiotique de choix; malheureusement, l'auréomycine entraîne fréquemment des manifestations d'intolérance et cette intolérance est même à la base des accidents mortels par défaut de posologie décrits par DL. Gardner.

Des recherches ont donc été entreprises, l'auréomycine en valait la peine, pour que sa toxicité soit affaiblie sans que pour cela son pouvoir antibiotique et la gamme de son activité en soient réduits.

Des auteurs américains LE. Putman, ED. Mendricks et H. Welch, ont soustrait un atome de chlore à la molécule de l'auréomycine obtenant ainsi un corps nouveau possédant les mêmes propriétés qu'elle, mais paraissant beaucoup plus soluble et plus stable qu'elle.

Les premiers essais cliniques devaient fournir des résultats thérapeutiques absolument superposables à ceux de l'auréomycine. C'est dire que les chercheurs ont atteint leur but: conserver à l'auréomycine son efficacité et ses indications mais lui retirer sa toxicité qui en limite les applications.

Dans une première partie nous nous proposons d'étudier le nouvel antibiotique au point de vue de ses propriétés physicochimiques, bactériostatiques, in vitro, in vivo expérimentalement chez l'animal, et cliniquement chez l'homme; enfin ses caractéristiques pharmacologiques, toxicité, taux de concentration dans les différentes humeurs de l'organisme : sang, liquide céphalo-rachidien, concentration dans l'urine.

Un seconde partie sera consacrée aux applications cliniques encore fort réduites d'ailleurs du nouvel antibiotique, nous aurons donc à étudier ici les voies de son administration, sa posologie, ses indications et les résultats thérapeutiques obtenus.

Enfin, il nous faudra rechercher la nature et la fréquence des incidents thérapeutiques observés qui d'emblée paraissent plus rares et plus bénins que ceux provoqués par les antibiotiques voisins, auréomycine en particulier.

On peut d'ailleurs penser que cette médication, qui n'en est qu'à ses toutes premières applications, verra se modifier son mode d'administration, donc vraisemblablement améliorer ses résultats et réduire ses inconvénients.

Si la tétracycline tient ses promesses, elle occupera sans doute dans l'arsenal antibiotique une place importante que l'auréomycine n'a pas toujours su prendre faute d'une bonne tolérance.

PREMIERE PARTIE

ETUDE DE LA TETRACYCLINE.

Nous avons dit dans les pages qui précèdent que la tétracycline était proche parent de la terramycine et surtout de la l'auréomycine dont elle présentait maintes caractéristiques chimiques et bactériologiques .

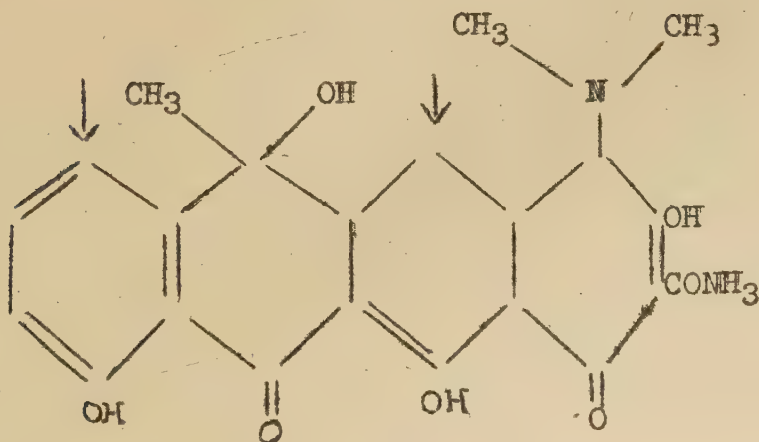
Cependant, elle en diffère par une plus grande solubilité et une moindre toxicité .

a) Etude physico-chimique :

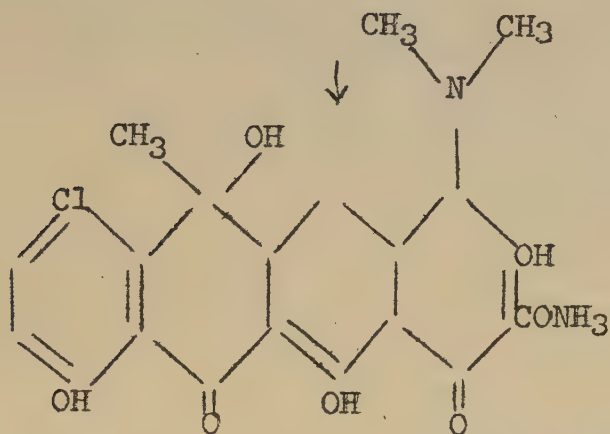
Il a fallu des mois de recherches chimiques et biologiques pour que les structures chimiques de l'auréomycine (qui est la chlortétracycline) et de la terramycine (qui est l'oxytétracycline) aient pu être précisées. Ces deux antibiotiques ont présenté une très grande analogie dans leurs structures chimiques respectives, ce qui avait été depuis longtemps prévu, étant donné la presque complète identité de leur spectre d'activité bactériostatique et aussi l'existence d'une résistance croisée presque totale entre eux.

La tétracycline, qui fait l'objet de notre travail, est voisine des deux autres antibiotiques. Elle reproduit en effet la structure de l'auréomycine, un atome de chlore en moins.

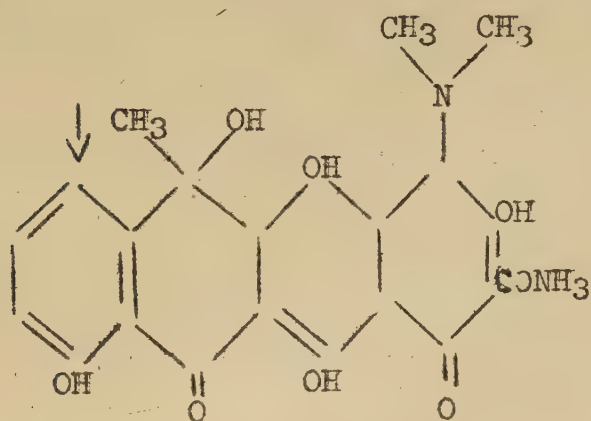
La formule de la tétracycline est en effet :



La formule de l'auréomycine ou chlortétracycline :



Enfin, la formule de la terramycine ou oxy-tétracycline :



La chlortétracycline diffère de l'oxytétracycline par la présence d'un atome de chlore absent dans le second corps et l'existence d'un radical hydroxyle dans l'oxytétracycline, groupe absent dans la chlortétracycline.

En ce qui concerne la tétracycline elle a été préparée par Putman Hendricks et Welch, par hydrogénation catalytique de la chlortétracycline en utilisant comme catalyseur le palladium dont l'hydrure est particulièrement labile à la température ordinaire.

Mais c'est surtout à Boothe et ses collaborateurs que l'on doit la mise au point et la description de la préparation du nouveau corps et l'étude de ses propriétés physiques et chimiques, enfin des précisions sur sa structure même.

b) Etude bactériologique .

Stabilité.

C'est surtout par comparaison entre les trois tétracyclines, la nouvelle venue l'auréomycine et la terramycine, que l'on obtient le plus de renseignements sur les caractéristiques du nouvel antibiotique .

L'étude de la stabilité respective des trois corps a montré qu'à 37° et à PH8 l'oxytétracycline était la plus stable , mais à peine plus que la tétracycline, tandis que la chlortétracycline était dans ces conditions la moins stable des trois.

Cependant à PH7 la tétracycline s'est montré de loin le plus stable des trois produits. Après maintien à une température de 100° C. pendant quinze minutes c'est la tétracycline qui perd le moins son activité sur une large marge de PH, mais elle a paru plus stable à PH 2.5 qu'à PH 7 ou PH 9 , ceci, lié à sa plus grande solubilité comme nous le verrons, lui permet évidemment une plus grande activité au voisinage de l'acidité de contact des mucus .

Cette activité s'est retrouvée dans l'étude des propriétés bactériostatiques des solutions des trois tétracyclines effectuée au laboratoire. Les conditions de ces expériences ont été cette fois celles que l'on retrouve dans l'emploi des antibiotiques en clinique humaine ou dans les recherches bactériologiques de sensibilité et de résistance in vitro également à des fins thérapeutiques.

Technique utilisée :

On a préparé des solutions standard du chlorhydrate des trois antibiotiques à des concentrations allant jusqu'à 8 microgrammes par centimètre cube, mais aussi à des concentrations plus faibles dans des solutions de chlorure de sodium et dans du plasma sanguin obtenu chez des malades en traitement avec les produits étudiés.

On a pratiqué des tests à intervalles réguliers au cours de la conservation des solutions à -25° , à -5° , et à 37° C. Le micro organisme utilisé pour ces tests a été une souche de *Bacillus céréus* dite N° 5, le milieu, le liquide surnageant d'une bouillie de cerveau cœur à PH 7,2. On a utilisé la dilution dédoublée pour une première série de tests, et des dilutions graduées dans le voisinage des points supposés extrêmes.

Résultats :

A -25° , les solutions des trois antibiotiques conservent inchangées leurs activités pendant au moins six semaines.

A -5° , ce qui représente la température obtenue par une glacière de commerce, les solutions de chlortétracycline (auréomycine) ont présenté une très appréciable diminution de leur activité bactériostatique en 24 à 48h., l'oxytétracycline (terramycine) n'a présenté qu'une faible diminution de son pouvoir bactériostatique à la fin de la première semaine de conservation, tandis que l'activité de la tétracycline demeurerait intacte au bout de trois semaines.

Des résultats analogues ont été obtenus avec le plasma citraté prélevé sur les malades traités par ces trois antibiotiques.

- Action bactériostatique :

L'action bactériostatique des trois tétracyclines a été étudiée in vitro par différentes méthodes. On a ainsi établi que cette action était qualitativement identique pour les trois corps, les seules variations provenant de variations quantitatives de leur stabilité

chimique , ce qui, nous l'avons vu, entraîne des modifications apparentes de l'activité bactériostatique in vitro.

Diffusion :

Avec la méthode de la diffusion en milieu agar à PH 6,0 les trois antibiotiques ont provoqué des zones d'inhibition de croissance microbienne , zones qui atteignaient leur maximum de diamètre à ce PH 6, et qui étaient moins étendues à PH 7,8 ; cependant, au PH bas la chlortétracycline a montré une nette supériorité d'activité sur les deux autres antibiotiques .

Turbimétrie :

Avec les méthodes de turbimétrie , l'ordre de grandeur des activités bactériostatiques des trois corps a varié selon le moment auquel les lectures ont été faites;

Avec des périodes d'incubation brèves, la chlortétracycline a généralement paru la plus active, mais en prolongeant la période d'incubation, cet antibiotique a au contraire montré la plus faible activité.

Cependant, après de longues périodes d'incubation, les cultures des tubes présentant une inhibition partielle se sont révélées de même sensibilité que les cultures initiales, ce qui montre que le phénomène n'était pas dû à une résistance acquise.

Avec un test pratiqué à PH 7 et avec une lecture faite au bout de trois heures utilisant un staphylocoque doré, la chlortétracycline s'est montrée beaucoup plus active que les deux autres antibiotiques .

Souches sensibles :

Des recherches ont été également faites sur l'action anti-microbienne des trois antibiotiques , sur des souches isolées chez des malades et représentant 257 variétés d'espèces pathogènes les plus communément rencontrées en pathologie infectieuse.

Ces épreuves ont été faites sur des cultures en milieu agar avec des concentrations en antibiotiques diverses.

La lecture a été faite après un séjour en étuve à 37 ° C. pendant 24 h. sauf dans les cas concernant le méningocoque et le gonocoque, cas dans lesquels l'incubation a été prolongée 48 h.

La sensibilité des souches a été mesurée d'après la concentration minimum d'antibiotiques contenu dans l'agar et inhibant complètement ou presque complètement la croissance des microorganismes après la période d'incubation.

Les sensibilités suivantes sont normalement exprimées en microgrammes par cm₃.

Pour ne retenir que les germes pathogènes principaux, détachons quelques résultats de ces expériences :

Entérocoque	1,6/200	μg 8/1000 cm ₃
Micrococcus Pyogenes var auréus	0,4/200	2/1000
Streptocoque hémolytique	0,8/25	32/1000
Streptocoque viridans	0,1 0,8	100 à 300/1000
Pneumocoque	0,1 0,8	100 à 300/1000
Méningocoque	0,8 3	800 à 3000/1000
Gonocoque	2 à 3	2 à 3.000/1000
Escherichia coli	1,6 à 6,3	1600 à 6300/1000
A. Aerogenes	0,8/200	4/1000
S. Sonnei	3,1 à 12,5	3100 à 12500/1000
Proteus vulgaris	50 à 400	50000 à 400.000/1000
Pseudomonas aeruginosa	0,8/200	4/1000

Tous les organismes étudiés ont offert une sensibilité ou une résistance très analogues pour les trois antibiotiques bien qu'un certain nombre de souches considérées individuellement aient paru plus sensibles que d'autres.

Si l'on considère les résultats dans leur ensemble, plus de la moitié des souches s'est montrée également sensible à l'oxytétracycline (Terramycine) et à la tétracycline, les autres ont été réparties plus ou moins également entre les groupes plus sensibles ou plus résistants vis à vis de l'oxytétracycline. Les différences observées paraissant dans la marge d'erreur des méthodes employées et en bonne concordance avec l'expérimentation citée dans les travaux français sur l'oxytétracycline.

Dans les épreuves portant sur la chlortétracycline, les concentrations minima inhibant la croissance microbienne ont été les mêmes que pour la tétracycline dans un peu moins d'un tiers des souches, de plus, moins d'un quart des souches paraît plus sensible à la chlortétracycline qu'à la tétracycline, au moins la moitié des souches sont plus résistantes et ont donc nécessité de plus grandes quantités de chlortétracycline que de tétracycline pour être inhibées.

Cette relative (toute relative) faiblesse d'activité de la chlortétracycline doit être attribuée, semble-t-il, au moins en grande partie, à la détérioration de la chlortétracycline pendant la période d'incubation de 24 h. ou davantage qui s'écoule avant que les résultats soient lus.

Il est à rappeler que la différence d'action est du même ordre et du même sens dans plus de la moitié des cas entre chlortétracycline d'une part et oxytétracycline, chlortétracycline et tétracycline d'autre part, les résultats concordent donc assez bien avec les expériences ayant porté sur la stabilité de ces trois corps.

Ceci posé, il semble tout de même admissible qu'il existe des différences dans l'action même des trois antibiotiques, stabilité mise à part, bien que ces différences ne puissent être solidement établies sur le petit nombre d'essais effectués jusqu'ici.

C'est ainsi que la tétracycline a paru la plus active des trois antibiotiques sur l'*Escherichia coli*, le *Shigella Sonnei* et le *proteus*, que la Terramycine a semblé la plus active des trois vis à vis des souches de *pseudomonas* tandis que l'auréomycine a semblé la plus active vis à vis des souches d'entérocoques, de *micrococcus pyogenes* var *aureus* et de streptocoques viridans.

La chlortétracycline a semblé notablement inférieure aux autres corps en particulier vis à vis du méningocoque et du gonocoque, mais dans ces cas, il a fallu une incubation prolongée, étant donné la lente croissance de ces germes dans les milieux de culture, ce qui est vraisemblablement responsable de cette apparente différence.

Des courbes de croissance ont également été établies pour le groupe du streptocoque hémolytique A et le Bacillus céréus en utilisant la méthode des cultures sur plaque et la détermination du nombre de microbes viables d'une part la mesure turbimétrique de la densité des cultures après différentes périodes d'incubation à diverses concentrations de l'antibiotique et divers ordres de grandeur de l'inoculat. Ces recherches ont montré que les trois antibiotiques se comportent de façon très analogues pendant les premières heures de l'incubation. Mais après douze heures d'incubation, la détérioration de la chlortétracycline se manifeste par une reprise de la croissance microbienne tandis que la stabilité de la tétracycline apparaît dans le fait que la croissance microbienne continue à être inhibée plus longtemps et de façon plus permanente qu'avec les deux autres corps.

Souches résistantes :

Il était également intéressant de rechercher la résistance des microorganismes vis à vis des trois antibiotiques et l'existence d'une éventuelle résistance croisée.

Dans les expériences faites pour rechercher la sensibilité des germes, ceux-ci lorsqu'ils se sont montrés hautement résistants vis à vis de l'un des trois antibiotiques ont toujours été résistants et dans le même ordre de grandeur vis à vis des deux autres produits.

On a également cherché à déterminer de façon spécifique si une exposition répétée et prolongée des microorganismes à l'un des trois antibiotiques in vitro aboutirait au développement d'une résistance vis à vis des deux autres tétracyclines.

Huit souches ont ainsi été mises en contact répété avec des concentrations croissantes de tétracycline et d'oxytétracycline; la chlortétracycline étant rejetée pour raison d'instabilité relative.

La résistance de ces souches s'est généralement augmentée au cours de 11 repiquages, de 8 à 32 fois vis à vis de l'antibiotique auquel elles avaient été exposées. Et dans tous les cas également il s'est produit une augmentation de résistance vis à vis des deux antibiotiques auxquels les souches n'avaient pas été exposées, cette augmentation de résistance étant presque toujours du même ordre de grandeur que pour l'antibiotique utilisé pour créer la résistance.

Auxo-Résistance :

Cependant pour certaines souches l'augmentation de la résistance pour l'antibiotique auquel les souches n'avaient pas été exposées a paru supérieure à la résistance obtenue avec l'antibiotique utilisé pour la créer, ce qui semblerait indiquer que l'action continue d'une tétracycline sur une souche peut provoquer deux ordres de phénomènes contraires, une réaction ou résistance spécifique due au squelette actif de l'antibiotique utilisé, une assuétude d'autre part spécifique de l'antibiotique total ou d'une autre portion de son squelette et amoindrissant la résistance comme une sensibilisation; quand le changement de milieu s'effectue la résistance se trouve portée ainsi à un niveau différent par suppression du phénomène parasite spécifique de l'antibiotique.

Ce phénomène a été signalé pour d'autres antibiotiques notamment le couple streptomycine dihydrostreptomycine, également pour certains sulfamides.

c) Infection expérimentale des animaux :

L'effet bactériostatique des trois tétracyclines a été enfin étudié sur l'infection expérimentale de

l'animal ; Kiser et ses collaborateurs se sont adressés à des épreuves utilisant la souris expérimentalement infectée par une souche de streptocoque pyogène, par du *M. pyogenes aureus* (Staphylocoque doré) par du diplocoque *Pneumocoque* type L., par *Pasteurella multocida* *Klebsiella pneumoniae* type B, enfin du B.K. souche humaine ;

D'autres expériences ont été faites sur le poulet infecté par *Salmonella gallinarum*.

Ces auteurs n'ont constaté que peu de différences dans l'activité des trois antibiotiques sauf toutefois en ce qui concerne la chlortétracycline considérée comme nettement plus active que les deux autres sur *Pasteurella multocida*, l'oxytétracycline s'est montrée moins active que les deux autres produits sur *Klebsiella pneumoniae*, la chlortétracycline a été inactive sur la tuberculose expérimentale de la souris.

D'autres observations sont venues confirmer ces premiers résultats avec très peu de différences dans les réponses obtenues par d'autres chercheurs, par exemple Englis h et ses collaborateurs .

Une autre série d'observations a été publiée par Minieri et ses collaborateurs, cependant dans ces dernières expériences la tétracycline utilisée a été obtenue par fermentation directe en utilisant une nouvelle souche de microorganismes isolées d'un échantillon de terre provenant du Texas, la technique de culture utilisée a d'ailleurs fourni un riche contingent d'antibiotiques dont plusieurs se sont malheureusement révélés très toxiques pour l'animal.

d) Etude Pharmacologique :

La tétracycline pratiquement, présente au départ les mêmes propriétés que l'auréomycine, mais étant plus stable et plus soluble qu'elle, elle assure après administration par voie buccale un taux de concentration sérique élevé et durable qui ne s'abaisse que des deux dixièmes environ de la deuxième à la quatrième heure puis ne diminue que très lentement pendant les huit heures suivantes.

Titrage clinique :

Finland et ses collaborateurs ont recherché la concentration de l'antibiotique dans le sang veineux des malades ayant reçu des doses uniques et chez d'autres ayant été soumis à un traitement plus ou moins prolongé.

Chaque fois, des échantillons de plasma citraté ont été étudiés par la méthode de l'inhibition in vitro de microorganismes sur lame.

Les résultats retenus ont été la dilution minima du plasma provoquant l'inhibition complète de la croissance microbienne après une incubation de 18 heures à 37° C. , la concentration de l'antibiotique a été déterminée approximativement à partir de cette dilution comparée à des essais standard parallèles mais réalisés avec des solutions d'antibiotiques et faits en même temps.

Ces recherches ont été faites après l'injection intra-veineuse unique de 1 ou 5 g. de chlorhydrate de tétracycline en solution isotonique chlorurée et dextrosée, un litre ou un litre et demi étant perfusé en deux heures.

La croissance des organismes a été généralement inhibée avec des dilutions de plasma de 1/16 à 1.512, les taux de dilutions étant échelonnés par dédoublement 1/16 1/32 ... 1/64 ... et correspondant à des concentrations d'antibiotiques de 1 à 32 microgrammes par centimètre cube .

Ces injections intra-veineuses ont assuré de hautes concentrations plasmatiques pendant douze heures et des concentrations de l'ordre de 0,25 à 16 microgrammes par cm³ étaient encore présents pendant la seconde période de douze heures.

Taux dans le sang :

Par doses fractionnées , essai analogue à la posologie employée en thérapeutique, on donne des doses per os de 250 ou 500 mg. toutes les six heures, des sommets élevés dans la concentration sanguine n'ont été atteints qu'après la seconde prise, la dose de 500 mg. toutes les six heures n'assure d'ailleurs que des taux à peine plus élevés que la dose

de 250 mg. . Lorsque la dose initiale est de un gramme, les taux sanguins sont plus élevés pendant les douze premières heures. Les doses de 500 mg. assurent des taux assez uniformes oscillant ensuite entre un et huit microgrammes par cm_3 après la douzième heure. Cependant des taux de 16 microgrammes ont été observés à plusieurs reprises, et pendant plusieurs jours de traitement continu.

Avec la dose de 250 mg. donnée surtout chez les malades porteurs d'infection urinaire et avec troubles de la fonction rénale, les concentrations sanguines ont été plus irrégulières, néanmoins elles ont toujours oscillé entre 0,26 et 16 microgrammes par cm_3 pendant plusieurs jours de traitement continu. Des dosages faits après la dernière dose de tétracycline ont montré que des concentrations encore appréciables étaient présentes dans le plasma sanguin douze heures ou d'avantage encore après la dernière prise .

Douze volontaires ont reçu des doses uniques d'un gramme de l'une des trois tétracyclines per os et à différents moments.

Avec les trois antibiotiques on a obtenu des concentrations maxima entre la quatrième et la sixième heure, ces acmés atteignant de 1 à 4 microgrammes par cm_3 de plasma.

Les concentrations se sont ensuite maintenues à ces chiffres ou dans leurs parages pendant les huit heures qui ont suivi l'administration de la dose unique, les taux étant à peu près identiques pour tous les sujets et les trois produits douze heures après la prise de la dose unique.

Cependant les concentrations moyennes pour tous les sujets expérimentés se sont montrées plus élevées après ingestion de tétracycline et plus basses après ingestion d'oxytétracycline, la chlortétracycline occupant la position intermédiaire opposant à sa labilité relative une certaine lenteur d'élimination.

Ces taux ont été établis comme précédemment par la méthode de l'inhibition de croissance microbienne après une période d'incubation de 18 heures.

Lorsque l'incubation a été prolongée 24 heures, la détérioration de la chlortétracycline a été évidente et après une incubation de 40 heures on

n'a pu constater aucune inhibition microbienne chez les sujets ayant reçu de la chlortétracycline.

En ce qui concerne le plasma des sujets ayant reçu l'oxytétracycline, l'inhibition microbienne n'a été que peu réduite par cette incubation prolongée, en ce qui concerne la tétracycline enfin, on n'a observé aucune réduction de l'effet bactériostatique malgré des incubations de 40 heures.

Taux dans l'urine :

Pour ce qui est de l'élimination urinaire, on a pu constater de fortes concentrations de tétracycline chez les malades soumis à cet antibiotique, la concentration dépassant parfois 1.000 microgrammes par cm_3 , la limite inférieure étant de 40 microgrammes par cm_3 .

Dans les expériences de contrôle avec ingestion d'une dose unique d'un gramme d'antibiotique, les trois tétracyclines ont chaque fois été rapidement éliminées, deux heures après la prise l'urine contenait de 20 à 320 microgrammes par cm_3 .

Entre 2 à 12 heures après l'ingestion de la dose, les taux d'antibiotiques variaient entre 160 et 640 microgrammes par cm_3 dans la plupart des cas, et pendant les douze heures suivantes, ces chiffres ont passé de 40 à 160 microgrammes par cm_3 et davantage.

De la dose d'un gramme ingérée, de 9 à 21% ont été récupérés pendant les douze premières heures pour tous les sujets et pour les trois antibiotiques sauf dans deux cas concernant l'oxytétracycline où la proportion n'a été que de 3% et de 6% respectivement pour les douze premières heures, dans la seconde période de douze heures on a récupéré de 4 à 7 pour 100 de la dose

Liquide céphalo-rachidien :

L'injection d'une dose unique de 0 g. 50 à 1 g. a donné dans le liquide céphalo-rachidien recueilli à des moments divers , des taux de l'ordre de $1/8$ à $1/32$ des concentrations sanguines définies au même moment , ceci chez deux sujets sur cinq non atteints de méningite.

Chez cinquante sujets on n'a jamais constaté aucune activité bactériostatique du L.C.R.

Wood et Dowling, dans une autre série d'expériences ont par contre trouvé que la tétracy apparaissait plus régulièrement dans le L.C.R. et à des taux plus élevés relativement que les deux autres antibiotiques.

Critique du résultat statistique :

Rappelons qu'en ce qui concerne la précision des chiffres cités au titre de dosages, le système employé pour la préparation des étalons et des liquides organiques à étudier par dédoublement successifs, conduit à admettre que tous ces chiffres ne concernent que des quantités minima, les maxima devant être placés à leur double. Malgré cette défaillance de la précision, il n'en reste pas moins que l'interprétation statistique reste valable, la moyenne de la catégorie étant peu différente de la mesure.

DEUXIEME PARTIE

APPLICATIONS CLINIQUES

Pendant l'année 1953 Finland et ses collaborateurs ont traité 118 malades par le chlorhydrate de tétracycline per os sous forme de comprimés ou de capsules par voie endoveineuse ou encore en associant les deux modes d'administration.

La plupart de ces malades étaient des adultes du Boston City Hospital. Il s'agissait d'états infectieux justifiant, indiquant et autorisant l'emploi de la tétracycline à elle seule ; de cette expérience ont donc été exclus les malades ayant reçu antérieurement d'autres antibiotiques, à moins que ceux-ci aient très nettement échoué dans le traitement de l'infection en cause et aient été interrompus depuis déjà plusieurs jours.

Posologie :

La moitié environ des malades ont été traités par voie orale à la dose de 500 milligrammes toutes les six heures, les autres ont reçu des doses per os de 200 à 250 mg. toutes les 4 ou 6 heures.

Chez un certain nombre de malades des différents groupes posologiques on a donné une dose initiale par voie buccale d'un gramme.

Chez quelques malades soumis au traitement par 200 à 250 mg., on a donné une dose initiale de 500 mg.; des doses de 500 mg. à 1 g. dissoutes dans un litre ou un litre et demi de solution chlorurée isotonique ont été perfusées lentement à des intervalles de douze heures ou davantage.

La voie veineuse a été exclusivement utilisée chez cinq malades, et dans treize autres cas pendant les deux premiers jours ou le premier jour, le traitement se poursuivant par voie buccale.

Les quantités totales administrées par voie veineuse n'ont jamais dépassé trois grammes par malade.

La dose totale administrée per os a varié d'une seule prise de 500 mg. à 52 g. en 26 jours chez

un malade arrivé au stade terminal.

La plupart des malades ont reçu de 5 à 15 grammes en quatre à dix jours avec une moyenne de 10 g.70 en 7 jours soit 1g.50 par jour.

Indications et résultats :

Des infections très diverses ont été ainsi traitées :

- 14 "infections urinaires aiguës" ,
- 35 "reprises aiguës d'infections urinaires chroniques"
- 15 "pneumonies"
- 27 "infections respiratoires chroniques avec épisodes aigus"
- 6 "pharyngites à streptocoque hémolytique"
- 1 à pneumocoque
- 1 furonculose
- 1 septicémie à A aérogènes
- 1 épидидymite colibacillaire aiguë
- 1 gastroentérite aiguë
- 1 dysenterie
- 1 otite moyenne
- 1 cas de fièvre d'origine indéterminée.

Ainsi dans la plus grande partie des cas traités, il s'agissait d'infection du tractus urogénital chroniques ou récidivantes compliquées souvent de lésions obstructives infranchissables ou nécessitant le sondage.

On comprend alors que peu de ces malades aient bénéficié cliniquement et bactériologiquement du traitement antibiotique.

Quelques uns cependant ont été très nettement améliorés , on peut tout de même dire que près de la moitié de ces malades n'a pas tiré un bénéfice net du traitement par la tétracycline.

On a pu chez un certain nombre d'entre eux, observer une amélioration temporaire associée à la disparition de l'un ou de plusieurs des germes

responsables de l'infection mais très vite la pyurie a réapparu et l'on a alors constaté la présence de germes qui n'existaient peut-être pas avant le traitement .

Dans les colibacilloses aiguës, les résultats ont par contre été excellents avec ,sur 11 cas, 10 succès francs et une amélioration.

Des résultats analogues ont été notés en cas d'infections pulmonaires . Les pneumonies aiguës non compliquées ont été toutes très favorablement influencées. Il s'agissait presque toujours d'infections pneumococciques, deux pneumonies à staphylocoques ont cependant été également guéries par l'antibiotique .

Les résultats ont été rarement spectaculaires dans les suppurations broncho-pulmonaires chroniques, le plus souvent d'étiologie polymicrobienne. Les cas dans lesquels l'hémophilus influenzae prédominait ont presque toujours bien répondu cliniquement et bactériologiquement au traitement par la tétracycline.

Tous les cas de pharyngite à streptocoque hémolytique ont donné d'excellentes réponses cliniques et bactériologiques.

Diverses infections telles que septicémie staphylococcique ou à A aerogenes, une dysenterie à bacille de Sonne , une otite moyenne ont été favorablement influencées par le traitement ; le malade présentant une hyperthermie d'étiologie non précisée n'a pas tiré bénéfice de la tétracycline

On peut dire dans l'ensemble que les résultats thérapeutiques obtenus jusqu'ici avec la tétracycline sont très comparables à tous égards à ceux obtenus avec la terramycine et l'aureomycine. Il semble cependant que la tétracycline soit plus avantageuse par suite de sa meilleure tolérance , nous allons revenir sur ce point.

Ajoutons encore aux expériences cliniques la série de 217 observations de Putman et ses collaborateurs, série à laquelle il faudrait ajouter un autre groupe de 32 malades atteints d'infections diverses générales, respiratoires, urinaires et intestinales ultérieurement traités. Les doses furent assez élevées mais comparables un à deux grammes par vingt quatre heures avec toujours des résultats cliniques sensiblement superposables à ceux de l'auréomycine et de la terramycine.

Incidents :

Cet aspect de la question est primordial puisque c'est sur lui que repose une éventuelle supériorité de la tétracycline sur l'auréomycine et la terramycine.

On ne peut malheureusement pas dire que le nouvel antibiotique soit toujours parfaitement toléré, simplement les intolérances sont moins fréquentes et empruntent des formes plus bénignes qu'avec l'auréomycine.

Sur 32 malades traités par Putman avec des doses massives quelques uns seulement accusèrent des sensations douloureuses, précordiales, de la flatulence, mais jamais ces manifestations ne prirent un caractère de gravité suffisant pour nécessiter la suspension du traitement.

Sur une série de 217 cas certains traités par deux grammes de tétracycline par jour, Putman a noté des nausées chez dix malades, des vomissements chez un seul et ici encore le traitement put être poursuivi.

Cependant 4 autres malades présentèrent des réactions allergiques cutanées dont deux assez intenses pour commander la suspension de la cure;

Dans 17 cas on devait noter du prurit soit anal, soit généralisé, des troubles digestifs n'apparaurent que dans 5% des cas avec flatulence, selles plus nombreuses ou plus abondantes que normalement. Dans un cas seulement on parla de diarrhée vraie.



Finland a lui aussi été frappé par la rareté des incidents toxiques, ce qui s'oppose nettement avec ce qu'on observe dans l'emploi de l'auréomycine et de la terramycine dans des indications analogues.

On peut même faire la comparaison chez les mêmes malades traités dans le même service avec des doses faibles d'auréomycine ou des doses égales à celles de tétracycline utilisées ultérieurement. Les seuls incidents thérapeutiques furent d'ordre gastro intestinal mais toujours plus rares et plus minimes qu'avec les deux autres antibiotiques. La comparaison des incidents a permis à Finland de dire que la diarrhée a été deux fois plus fréquente, 19%, chez les malades traités par l'oxytétracycline que chez ceux traités par la chlortétracycline, 10%, de plus on a trouvé régulièrement comme germe unique ou prédominant, du staphylocoque dans les selles diarrhéiques provoquées par le traitement par oxytétracycline; ces germes n'ont été trouvés que rarement lorsque le traitement consistait en chlortétracycline.

En ce qui concerne la tétracycline per os, cinq, soit 2,5%, malades ont présenté la diarrhée des antibiotiques, mais elle a toujours été modérée et de courte durée sauf dans un cas où elle a duré quarante huit heures; le staphylocoque n'a été abondant dans les selles que dans un seul cas; un autre malade a présenté une quantité modérée de ce germe, mais la coprologie était dominée par d'autres germes banaux; on n'a pas vu la grande entero-colite muco membraneuse à staphylocoque et sa grave évolution possible.

Deux malades, 1%, ont présenté des nausées et vomissements, un troisième avait la langue rouge et douloureuse. Aucune autre manifestation toxique n'a été observée dans cette série soumise à la tétracycline.

De plus, plusieurs malades présentaient de la diarrhée ou des nausées et vomissements au moment où le traitement a été institué, ces manifestations ont cédé au cours du traitement.

Un cas de diarrhée et un cas de vomissements imputables à la digitalisation ont commandé l'arrêt de l'antibiotique, sa reprise n'a pas amené la réapparition de ce symptôme.

La plupart des manifestations toxiques ont été observées chez les malades recevant l'antibiotique per os sous forme de comprimés; bien que plus du double aient été traités par des capsules de chlorhydrate de tétracycline deux exemples seulement, 1,5%, de phénomènes digestifs, une diarrhée et une glossite ont été observées, dans ce groupe, les autres accidents (7% du groupe) appartenant au groupe traité par comprimés.

L'introduction veineuse du produit n'a jamais entraîné d'incidents thérapeutiques.

Les doses uniques per os de 0g25 à 1g. en capsule ou en tablette n'ont jamais entraîné de manifestation toxique. Chez douze malades ayant reçu successivement les trois antibiotiques les différences de toxicité sont apparues très nettement.

Une nouvelle série de 61 malades traités par la tétracycline a permis à Finland de vérifier l'innocuité du nouvel antibiotique.

Chez des malades ayant ingéré des capsules, on n'a relevé qu'un seul cas de diarrhée très transitoire cédant à l'élixir parégorique malgré la poursuite du traitement et un cas de flatulence.

Parmi les malades traités par tablettes (un gramme) d'antibiotique on a noté au cinquième jour un cas de nausées et vomissements et dans deux cas concernant des malades azotémiques les vomissements qui existaient avant le traitement antibiotique se sont poursuivis de façon intermittente au cours de celui-ci.

Il est donc permis d'affirmer que les troubles sont beaucoup moins fréquents avec la tétracycline qu'avec l'auréomycine et comme les indications et les résultats cliniques et bactériologiques sont au moins identiques, la supériorité in vitro dans des conditions d'ailleurs médiocrement définies de la tétracycline le faisait présumer; qu'enfin l'auréomycine est, de l'avis de tous, un antibiotique irremplaçable et il est probable que dans l'avenir la formule modifiée appelée tétracycline soit à même de remplacer de plus en plus l'auréomycine telle que nous l'utilisons aujourd'hui.

CONCLUSIONS

=====

I- Parmi les divers antibiotiques utilisés quotidiennement, en thérapeutique anti-infectieuse, l'auréomycine et la terramycine occupent une place importante

Malheureusement, à leur efficacité clinique et bactériologique, ces corps opposent une tolérance assez mauvaise, les manifestations digestives étant très fréquentes et parfois assez accentuées pour nécessiter l'interruption du traitement.

II- C'est pourquoi la modification de la formule de l'auréomycine avec suppression d'un atome de chlore équivalant à la modification de la formule de la Terramycine par suppression d'un groupement hydroxyle, l'activité bactériostatique des corps étant conservée a paru d'une grande importance.

Des essais pharmacologiques et des expériences in vitro ont permis de vérifier cette égalité d'action et cette atténuation de la toxicité .

Enfin, la stabilité accrue dans le temps de la tétracycline par rapport à l'auréomycine semble permettre à quantité égale une bactériostasie supérieure du moins pendant les premières heures suivant l'absorption.

III- Les premières expériences cliniques ont confirmé cette favorable impression.

De quelques deux cents malades traités pour infections diverses, on retire la conviction que la tétracycline possède les mêmes indications et le même pouvoir bactéricide que l'auréomycine, mais aussi que les accidents d'intolérance sont très considérablement réduits en fréquence et en importance . La poursuite de cette expérience clinique va sans doute confirmer ces premiers résultats et nous pouvons nous attendre à ce que dans un prochain avenir l'auréomycine, dont la valeur ne saurait être mise en question, soit définitivement remplacée par sa nouvelle forme, la tétracycline aussi active, mieux supportée.

B I B L I O G R A P H I E

- J.M. BOOTHE et coll. : Tétracycline.
Journal of Americ. chemical Society
LXXV 20/9/53
- L.H. CONOVER et coll : Terramycine Tétracycline.
ibid. 20/9/53
- M. FINLAND - E. PURCELL - S. WRIGHT et coll :
Clinical and laboratory observations
of a new antibiotic:tetracydine.
Journal of Americ. medic. association
CLN 13/2/54
- A. RAVINA : Un afflux d'antibiotiques nouveaux
Presse médicale LXII 10/3/54
- XAVIER GUICHARD : Les métaux
Cours professé en Sorbonne
- XXX : Antibiotics and Chimiotherapy III
n° 12 12/53
- SICARD YVES : La terramycine nouvel antibiotique,
recherches biologiques, quelques
applications cliniques.
Thèse Alger 51.
- PRESGURVIC CHARLES : Contribution à l'étude d'un nouvel
antibiotique : la terramycine.
Thèse Paris 50
- DESCHAMPS MARCEL : La terramycine ,nouvel antibiotique
fungique .
Thèse Paris 51
- PONS EMILE : Les Acc. digestifs de la terramycine
Thèse Montpellier 52
- DACEAK MUNZER : Contribution à l'étude de la terra-
mycine en thérapeutique .
Thèse Paris 51
- A. Review of the Clinical Uses of Aureomycin New-York 51
- BENOIT DENISE : Contribution à l'étude d'un nouvel
antibiotique : l'auréomycine Paris 49

KHOURY MICHEL : L'auréomycine dans les brucelloses
humaines Thèse Paris 49

GUILLAY ROBERT : L'auréomycine est-elle toxique ?
Thèse Paris 51

Antibiotiques Bulletin bibliographique mensuel 4ème Année
N° 1 à 7

WILLCOX RR. : Treatment of Gonorrhoea with
terramycine . Brit. J. VENER .
DISEASER Sept. 53

GARDNER DL : Aureomycin résistant staphylococcal
Entérocolitis Report of two fatal
cases Lancet 12/12/53

JACKSON HAIGHT KASS WOMACK GOCKE FINLAND
Terramycin Therapy of Pneumonia.
Am. Internat. Med. Dec; 51

JAMBON BERTRAND GALVAING JABAUGE
Synd. cholériformes au cours des trai-
tements par la terramycine .
Montpellier Médical Mai 52
Soc. Sc. Med. et biol. Montpellier
2/3/51

VACHON FRANCILLON CHAPUIS
Entérocolites aiguës au cours des
traitements par terramycine et
auréomycine.
J. Medical de Lyon 20/12/53
Lyon Médical 18/12/53

ROTH MONTANO PICCOLO CATALARO SHAPKEY CELENTANO
Chlortétracycline prévention of bac-
tériemia
AMA Arch. Inter. Med. USA Oct. 53

GONDEMAND : Accidents sanguins provoqués par
antibiotiques .
Le sang 1953 N° 24

Woods Manning Monilial infections complicating the thérapeu-
tic use of Antibiotics J. Amer. Med. Ass. 1951 ,
n° 145

Revue du corps de santé militaire année 1953

RENE WURMSER . : oxydations et réductions Paris 52.

Table des matières

<u>Introduction</u>	p. I
<u>Première partie : Etude de la tétracycline</u>	p. 4
a) Etude physicochimique	
b) Etude bactériologique in vitro	p. 6
1- Titrage : Stabilité	
: technique dosage	
: résultats	
2- Action bactériostatique	p. 7
: Diffusion	) p. 8
: Turbimétrie	
: Souches sensibles	
: Parallélisme avec	
auréo. et Terra-	
mycine	
: souches résistantes	p.11
: anomalies de la ré-	
sistance	
c) Action bactériostatique chez l'ani-	
mal	p.12
d) Etude pharmacologique	p.13
: titrage clinique	p.14
: taux dans les hu-	
meurs	
: critique du résultat	p.17
<u>Deuxième partie : Applications cliniques</u>	p.18
: posologie	
: indications et résul-	
tats	p.19
: incidents	p.21
<u>Conclusions</u>	p.24
<u>Bibliographie</u>	p.25

Vu le Président de Thèse
Prof. Henri BENARD

Vu le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris
Prof. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

